

Growth versus inflammation : lung development after antenatal inflammation and corticosteroids

Citation for published version (APA):

Collins, J. J. P. (2012). Growth versus inflammation : lung development after antenatal inflammation and corticosteroids. 's-Hertogenbosch: BOXPress.

Document status and date:

Published: 01/01/2012

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 04 Dec. 2019



Vereenvoudigde Nederlandse samenvatting

Vroeggeboorte

In de westerse wereld wordt 5 tot 13 procent van alle kinderen te vroeg geboren, waarbij vroeggeboorte wordt gedefinieerd als een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken. In 2008 werd in Nederland 7,7% van alle kinderen te vroeg geboren na een zwangerschapsduur van tussen 22 en 36 weken. Vroeggeboorte is de belangrijkste oorzaak van ziekte en sterfte onder zuigelingen, en veroorzaakte 75% van alle zuigelingensterfte in Nederland in 2008. In recente jaren is er niet alleen een geleidelijke toename geweest van het aantal vroeggeboortes, maar zijn ook de overlevingskansen van vroeggeborenen sterk verbeterd, waardoor er een sterke toename in overlevende vroeggeborenen is. Dankzij verschillende nieuwe behandelingen, zoals maternale corticosteroïden- en surfactant-behandeling bij de pasgeborene, kunnen meer vroeggeborenen overleven met minder complicaties die veroorzaakt worden door vroeggeboorte. Corticosteroïden worden toegediend bij aanstaande moeders die dreigen te vroeg te bevallen. Zowel corticosteroïden als de toediening van surfactant verbeteren de longfunctie van de baby zodat deze beter kan ademen. Zodoende verkleint dit ook de kans op andere complicaties.

Vroeggeboorte kan verschillende oorzaken hebben, maar een van de meest voorkomende is waarschijnlijk een bacteriële infectie van de baarmoeder. Aangezien de moeder doorgaans geen klinische symptomen vertoont van deze infectie, kan deze pas vastgesteld worden door de vruchtvliezen en het vruchtwater in een laboratorium te laten onderzoeken. Als de vruchtvliezen inderdaad ontstoken zijn, wordt er gesproken van een chorioamnionitis. De aanwezigheid van bacteriën in het vruchtwater hoeft niet persé te leiden tot vroeggeboorte, maar bacteriële infecties komen wel veel vaker voor bij vroeggeborenen dan bij voldragen zuigelingen. Het is niet duidelijk wanneer deze bacteriële infecties beginnen tijdens de zwangerschap, maar waarschijnlijk banen de bacteriën zich een weg vanuit de vagina naar de baarmoeder en door de vruchtvliezen. Er zijn tot nu toe al veel verschillende soorten bacteriën geïdentificeerd in het vruchtwater en de vliezen van zuigelingen met chorioamnionitis, maar de meest voorkomende zijn *Ureaplasma* bacteriën. Er is toenemend epidemiologisch bewijs dat een bacteriële infectie van de baarmoeder niet alleen kan leiden tot vroeggeboorte, maar dat er ook een verband is met de ontwikkeling van verschillende complicaties na de geboorte.

De gevolgen van vroeggeboorte zijn volledig afhankelijk van de zwangerschapsduur op het moment van geboorte, en zijn veel ernstiger naarmate de zuigeling minder ontwikkeld is. Omdat de organen van vroeggeborenen nog niet klaar zijn voor het leven buiten de baarmoeder, hebben deze zuigelingen vaak medische ondersteuning nodig. Het eerste probleem waar ze mee te kampen krijgen is ademen, aangezien het longoppervlak nog niet groot genoeg is om voldoende zuurstof binnen te krijgen. Naast de behandeling

met corticosteroïden en surfactant, worden vroeggeborenen daarom vaak beademd om te zorgen dat er voldoende zuurstof in het bloed komt. Andere organen hebben ook vaak moeite met het leven buiten de baarmoeder. Omdat de huid, longen, darmen en het immuunsysteem nog niet volledig ontwikkeld zijn, treden er vaak ernstige infecties op. Doordat de organen nog onderontwikkeld zijn en ze nog niet om kunnen gaan met de invloeden van de buitenwereld, zoals infecties en (gebrek aan) zuurstof, treden er vaak complicaties op die grote gevolgen hebben voor het verdere leven van het kind. Veel kinderen die te vroeg geboren zijn groeien op met verstandelijke of motorische problemen, krijgen vaker infecties en ontwikkelen vaker astma.

Als zuigelingen te vroeg geboren worden zijn hun longen nog volop in ontwikkeling, en zijn de longblaasjes vaak nog niet volledig gevormd. Ondanks dat corticosteroïden zorgen voor een verbeterde longrijping en -functie, hebben ze het ongewenste neveneffect dat ze de longgroei en de vorming van longblaasjes remmen. Daarnaast worden deze longen vaak in de baarmoeder al blootgesteld aan een bacteriële infectie, en ook aan infecties en schade door beademing na de geboorte. Een van de meest voorkomende complicaties van vroeggeboorte is dan ook bronchopulmonale dysplasie (BPD), een afwijking in de longgroei waardoor er weliswaar minder, maar erg grote longblaasjes ontstaan. BPD patientjes krijgen niet genoeg zuurstof binnen omdat hun longoppervlak te klein is en moeten vaak met extra zuurstof beademd worden. Op dit moment is er geen behandeling mogelijk waardoor de longontwikkeling weer normaal wordt. De enige toegepaste behandeling is het toedienen van extra zuurstof, wat de longontwikkeling niet herstelt, maar uitsluitend de overlevingskans bevordert en het optreden van verdere complicaties voorkomt. Ondanks dat er veel bewijsmateriaal is dat bovenstaande infecties en schade door beademing vaak leiden tot de ontwikkeling van BPD, is het nog niet duidelijk hoe dit precies gebeurt.

Dit proefschrift

In dit proefschrift is onderzocht hoe veel voorkomende blootstellingen zoals infectie/ontsteking en corticosteroïden de normale longontwikkeling beïnvloeden. Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van een schaapmodel, omdat de laatste stadia van de longontwikkeling van schapenfoetussen heel erg lijken op die van de mens. Ondanks dat zowel bacteriële infecties als behandeling met maternale corticosteroïden in de praktijk vaak voorkomen, is het effect van beiden op de ongeboren vrucht nauwelijks onderzocht. In **hoofdstuk 2** wordt beschreven hoe het immuunsysteem van schapenfoetussen reageert op de blootstelling aan zowel ontsteking als maternale corticosteroïden, welke ook ontstekingsremmende eigenschappen hebben. Een interessant resultaat hierbij was dat corticosteroiden blootstelling vóór de ontsteking een heel ander effect had op het

immuunsysteem en de longrijping dan blootstelling na de ontsteking. Daarnaast werd aangetoond dat ontsteking gevolgd door corticosteroïden de longrijping kon versterken terwijl de mate van ontsteking verminderd werd. In **hoofdstuk 3** is aangetoond dat *Ureaplasma* bacteriën, die vaak gevonden worden bij te vroeg geboren kinderen, een ontsteking kunnen veroorzaken in de longen van schapenfoetussen wanneer de bacteriën in het vruchtwater worden geïnjecteerd. Daarnaast vertonen de longen van deze foetussen ook gelijkenissen met de longen van BPD-patiëntjes.

Een van de stoffen die aangetroffen is in longspoelingen van vroeggeborenen die BPD ontwikkelen is TGFβ. TGFβ speelt een belangrijke rol bij zowel ontstekingsprocessen als longontwikkeling, en is daarom hoogstwaarschijnlijk ook betrokken bij de ontwikkeling van BPD. In **hoofdstukken 4, 5 en 6** is gekeken naar de betrokkenheid van TGFβ in de longen van lammetjes die blootgesteld zijn aan ontsteking (**hoofdstuk 4**), ontsteking in combinatie met corticosteroïden (**hoofdstuk 5**) en ontsteking met en zonder *Ureaplasma* bacteriën (**hoofdstuk 6**). TGFβ was enigszins toegenomen in de longen van lammetjes die alleen blootgesteld waren aan ontsteking, maar niet bij corticosteroïden of *Ureaplasma* bacteriën, ondanks de aanwezige ontsteking of de veranderingen in de longstructuur. Deze bevindingen benadrukken dat blootstelling aan ontsteking in de baarmoeder waarschijnlijk niet de belangrijkste oorzaak is van de ontwikkeling van BPD. Het is goed mogelijk dat deze eerste blootstelling aan ontsteking het immuunsysteem zodanig voorprogrammeert dat een tweede blootstelling aan ontsteking (zoals na longschade door beademing) een sterke toename aan TGFβ veroorzaakt. Dit zou dan leiden tot een verstoring van longontwikkeling en vervolgens tot BPD. Deze theorie wordt ondersteund door klinische studies, die hebben aangetoond dat vroeggeborenen die blootgesteld zijn aan zowel chorioamnionitis als beademing een veel grotere risico hebben op het ontwikkelen van BPD.

Naast TGFβ zijn er ook verschillende andere stoffen die een belangrijke rol spelen bij het aansturen van de longontwikkeling. In **hoofdstuk 7** is de invloed van blootstelling aan ontsteking en corticosteroïden op de aanwezigheid van deze stoffen in de foetale long onderzocht. Daaruit bleek dat al deze stoffen sterk verhoogd of verlaagd waren door ontsteking, wat kan duiden op een verstoorde longontwikkeling. Interessant was daarbij dat wanneer de foetussen ook blootgesteld waren aan corticosteroïden, al deze stoffen weer op normaal peil kwamen. Wat dit betekent voor de verdere longontwikkeling en functie is op basis van dit onderzoek moeilijk te zeggen, maar het is wel opmerkelijk dat longen die blootgesteld waren aan zowel ontsteking en corticosteroïden een versterkte longrijping ondergingen (beschreven in **hoofdstuk 2**). Verder onderzoek is nodig om te bepalen of de longrijping die veroorzaakt wordt door corticosteroïden de longontwikkeling permanent verstoort, of dat het effect slechts tijdelijk is.

Conclusie

Biomedisch onderzoek dient er altijd naar te streven om inzichten te verschaffen waarmee betere behandelingen ontwikkeld kunnen worden, zelfs als het onderzoek zich buigt over de meest basale lichaamsprocessen. Opdat nieuwe therapiën ontwikkeld kunnen worden om BPD te genezen of zelfs te voorkomen, is er dringend behoefte aan kennis over de normale longontwikkeling aan het einde van de zwangerschap, en hoe deze verstoord kan worden voor, tijdens en na vroeggeboorte. Het onderzoek dat gepresenteerd wordt in dit proefschrift heeft hieraan bijdrage aan geleverd, door aan te tonen dat een veelvoorkomende blootstelling aan bacteriën in de baarmoeder al een effect kan hebben op de zich ontwikkelende long en de stoffen die deze ontwikkeling aansturen. In de toekomst zal er nog verder onderzoek nodig zijn om de verbanden tussen ontsteking en longontwikkeling beter te begrijpen en verder uit te diepen. Het onderzoek in dit proefschrift geeft een basis voor toekomstig onderzoek dat erop gericht zal zijn om BPD te kunnen begrijpen en uiteindelijk te genezen.

